Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. H. Martius

Über die Oestrinkomponente im Bitumen der Bademoore und des Dirschnitschiefers (Ichthyol)

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 11. September 1939

von
Erich Gierhake
aus Brackwede

GÖTTINGEN 1940

BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Stich
Berichterstatter: Prof. Dr. Martius

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1940

In der Geschichte der Medizin ist die heilende Wirkung von Moor- und Schlammbädern als eine frühzeitige Erfahrungstatsache verzeichnet. Obwohl man immer wieder versucht hat, dem Wie und Warum dieser Heilwirkung auf den Grund zu kommen, macht sich bis auf den heutigen Tag, trotz wichtiger Einzelergebnisse der Balneologie, immer noch eine große Unsicherheit unserer Kenntnisse bemerkbar. Die Schwierigkeiten, mit denen man bei der Ursachenforschung der Bäderwirkung rechnen muß, sind wie Harpuder mit Recht betont, größer als jene, die sich beispielsweise dem Pharmakologen entgegenstellen. Niemals handelt es sich um den Angriff eines isolierten physikalischen oder chemischen Faktors, sondern immer um vielfältig zusammengesetzte Angriffseffekte. „Die Beobachtung über lange Zeit ist schwierig und führt zu großen Unsicherheiten. Tierversuche können nur mit größter Zurückhaltung herangezogen werden."

Es ist nach alledem für denjenigen, der sich dieser Forschungsrichtung zuwendet, eine zweckvolle Beschränkung, wenn bei der untersuchenden Materie vor allem jene Bestandteile ins Auge gefaßt werden, die erstens von pharmakologischer Bedeutung sind und zweitens in allen Peloiden *) gemeinsam vorkommen.

So entstanden bereits verdienstvolle Einzeluntersuchungen über die Bedeutung des Eisens und des Schwefels bzw. ihrer Verbindungen. Ferner wurde der Rolle des Jods, der schwefligen Säure, der Ameisensäure und anderer flüchtigen Säuren nachgegangen. Schließlich wandte man den Bitumina des Moores besondere Aufmerksamkeit zu, vor allem den in dieser Komponente vorhandenen oestrogenen Wirkstoffen vom Charakter des weiblichen Sexualhormons. Diesen letztgenannten biologisch aktiven Moorbestandteilen hat der Verfasser

*) Nach dem Vorschlage englischer Autoren werden die Bademoore, Heilschlämme, Erden und dergl. unter dem Namen Peloide zusammengefaßt (Definition and Classification of Peloids. Arch. of med. Hydrol. 12, 265 [1934]).

z. T. in Zusammenarbeit mit Wehefritz seit ihrer Auffindung 1934 besondere Beachtung geschenkt.

Der Weg, der zur Auffindung von brunstwirksamen Naturstoffen im Moor führte, gehört mit zu den interessantesten Kapiteln der Sexualhormonforschung. Ich bin hierauf in eigenen 1934 und 1935 erschienenen Veröffentlichungen des näheren eingegangen. Im Rahmen dieser Abhandlung sollen diese Zusammenhänge außer Acht gelassen werden, ebenso soll die chemische Darstellung der Oestronfraktion und das Verfahren der qualitativen und quantitativen Auswertung unter Hinweis auf die Arbeiten von Aschheim und Hohlweg, Wehefritz, Gierhake und Wehefritz, Criegee und Köhler nicht noch einmal erörtert werden.

Die Feststellung von sexualhormonartigen Wirkstoffen im Moor erregte verständlicher Weise höchstes Interesse, vor allem in den Kreisen der Badeärzte und Gynäkologen. Eröffnete sich doch hierdurch die Möglichkeit, alte empirische Erkenntnisse über die Moorbadwirkung mit den spezifischen Eigenschaften einer neugefundenen Komponente in Einklang zu bringen. Es muß allerdings zugegeben werden, daß es nicht leicht ist, im exakten Versuch nachzuweisen, daß die Oestrone des Moorbades eine spezifische Heilkomponente darstellen. Immerhin sprechen Untersuchungen von Wehefritz und Gierhake, die erstmalig dieser Forschungsrichtung nachgingen, sehr zu Gunsten dieser Annahme. Badeexperimente, die an Frauen, deren Urin vor und nach dem Bad ultraspektroskopisch analysiert wurde, führten nämlich zu der Feststellung, daß durch die Moorbadwirkung eine innersekretorische Zustandsänderung erfolgt, die als eine Beeinflussung der Sexualsphäre aufgefaßt werden muß.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse wurden Einwendungen laut, daß die im Moor vorhandenen „Hormone" nicht die Haut des Badenden passieren könnten. Da diese Frage für alle weiteren Betrachtungen von grundlegender Bedeutung ist, soll hierüber an dieser Stelle eine kritische Betrachtung erfolgen.

Much, Haim und Schubert fanden 1931 in den pflanzlichen Sexualorganen von Holunder und Linde Stoffe vom Charakter des weiblichen Sexualhormons, die wie die Autoren experimentell nachweisen konnten, von der Haut resorbiert wurden. Die Verfasser

glaubten nach dem Stand unserer damaligen Kenntnisse, hierin einen Unterschied der pflanzlichen Sexualhormone gegenüber den tierischen heraus gefunden zu haben.

Barrows, Dodds und Kennaway stellten 1933 fest, daß in Benzin gelöstes „Keto-hydrooxyoestrin" bei Mäusen Oestrus hervorruft, wenn eine enthaarte Stelle zwischen den Schulterblättern damit gepinselt wurde. Die Autoren folgern daraus, daß das Hormon durch die enthaarte Haut aufgenommen wird.

Unsere eigenen Experimente zu dieser Frage, die gemeinsam mit A. Criegee durchgeführt wurden, gestalteten sich so, daß wir den Versuchstieren, um den peroralen Weg der Hormonaufnahme auszuschließen, einen Collodiumpanzer anlegten, unter dem ein mit öligem Progynon getränkter Verband der rasierten Haut eng anlag. Wir erhielten schon nach 30 Stunden Prooestrus, nach 72 Stunden kleinscholligen Oestrus, dann Übergänge bis zum großscholligen Volloestrus.

Danach erscheint uns die Hormonaufnahme durch die tierische Haut erwiesen. Es erhebt sich demgegenüber mit Recht der Einwand, daß man aus diesen Versuchen nur mit größter Zurückhaltung Rückschlüsse auf das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut ziehen dürfe.

Inzwischen liegen aber auch bezüglich der Hormondurchlässigkeit der menschlichen Haut einwandfreie Beweise vor. Der Japaner Sakanouje hat die Follikelhormonmenge im Harn geschlechtsreifer und jenseits des Klimakteriums stehender Frauen gemessen, um den Einfluß der percutanen Oestronverabreichung an den Veränderungen des Hormonspiegels zu beobachten. Bei jeder Versuchsperson wurden drei Versuche unternommen. Jeder Versuch dauerte drei Tage, indem täglich einmal 2 g Hormonemulsion (1 g Emulsion = 48,93 Follikelhormonkristall) mit eigenen Fingern eingerieben wurde. Bei zwei Frauen war die Hormonausscheidung nach dem Versuch auffallend vermehrt, was als Einfluß der percutanen Hormonanwendung betrachtet wurde.

Das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut gegenüber Hormonen dürfte also demzufolge nicht mehr in Frage gestellt werden. Gibt man weiterhin zu, daß auf Grund anderer Erkenntnisse, die noch

des näheren erörtert werden sollen, die Oestrine der Bitumina in ihrer chemischen Natur, ihrer Löslichkeit den nativen Sexualhormonen sehr nahe stehen, dann kann die Möglichkeit eine Hormonpassage durch die Haut auch unter den Bedingungen des Moorbades nicht mehr ausgeschlossen werden.

Die Frage ob die mit der Hautoberfläche des Badenden in Kontakt kommenden Hormonmengen therapeutisch in Betracht kommen, ist von der Natur der Mooroestrine abhängig und muß im übrigen so lange offen bleiben, bis exakte Bilanzmessungen am Hormonspiegel des Serums oder Harns der Badepatienten vorliegen. Jeder Sachkenner wird die technischen Schwierigkeiten einsehen, die sich hier ergeben, abgesehen von der Tatsache, daß bereits der gesunde unter normalen Bedingungen stehende menschliche Organismus in Bezug auf seinen Hormonstoffwechsel außerordentlich kompliziert arbeitet. Es darf darum bei zurückhaltenster Beurteilung der hormonalen Moorbadwirkung nicht außer Acht gelassen werden, daß es sich bei den in Frage stehenden Stoffen um biologisch hoch aktive Katalysatoren handelt, die sehr wohl geeignet sind, den Chemismus, die Durchblutung und das neuro-vegetative Gleichgewicht des Hautorgans zu beeinflussen. Von hieraus wäre eine rasche Weiterwirkung auf den Körper und damit reaktive Veränderungen im neuro-endokrinen System sehr gut vorstellbar.

Bezüglich der chemischen Klassifizierung der in der unbelebten Natur vorkommenden Oestrine haben wir in jüngster Zeit ziemlich gesicherte Vorstellungen gewonnen. Während noch zur Zeit der Auffindung dieser Stoffe angenommen werden konnte, daß es sich um fossile pflanzliche Sexualhormone handele, die sich im Humifizierungsprozeß der Moore erhalten hatte, mußte diese Annahme in jüngster Zeit anderen Erkenntnissen weichen. Schon die Tatsache, daß auch in Mineralölen, im Teer und Asphalt oestrogene Stoffe vorhanden sind, ließ die Vermutung, daß die Brunststoffe pflanzliche Steroide seien, in den Hintergrund treten. Diese These mußte schließlich vollends aufgegeben werden, als es Cook, Dodds und Hewett 1933 gelang, synthetische Kohlenwasserstoffe vom einfachen Phenantrentypus herzustellen, die nach dem Allen-Doysy-Verfahren Brunsterscheinungen bei der Maus hervorriefen. Der weitere systematische

Ausbau dieser Versuche führte zu der Entdeckung, daß das oestrogene Prinzip in hochaktiver Form schon in relativ einfachen Kohlenwasserstoffsystemen vorliegt. Diese Forschungsrichtung führte schließlich zu der Entdeckung der modernen synthetischen Hormonprodukte, die unter der Bezeichnung Stilboestrol biologisch identisch sind mit dem Oestradiolbenzoat und unter dem Namen Cyren B grundsätzlich das Follikelhormon vertreten können. Diese Erfolge der synthetischen Chemie belehren uns gleichzeitig — ein exakter Identitätsnachweis steht zwar noch aus —, daß wir den hormonartigen Faktoren der Heilbitumina, des Teeres und des Asphalts, den Diphenyl- oder Naphtalentypus der Stilbene zuschreiben müssen.

Die vorstehend geschilderten Zusammenhänge führten uns neben anderen naheliegenden Überlegungen dazu, auch die bituminöse Fraktion des Ichthyolschiefers auf den Oestringehalt zu untersuchen.

Bei Durchsicht des überaus umfangreichen Ichthyolschrifttums aus aller Welt kann man feststellen, daß vielfach versucht wurde, das Zustandekommen der verschiedenen Wirkungen des Präparates aufzuklären. „Diese Forschungen sind“ wie W e r n i c k e, einer der besten Kenner auf diesem Gebiet betont „schwierig, da „Ichthyol“ zwar gleichmäßig in seiner Beschaffenheit ist, aber keine einheitliche chemische Verbindung darstellt“. Bekanntlich wird „Ichthyol“ aus einem Naturprodukt gewonnen, dem Ölschiefer von Seefeld (Tirol), welcher seinerseits aus zahlreichen chemischen Verbindungen, größtenteils unbekannter Struktur, besteht.

Unsere Untersuchungen bestanden zunächst in der biologischen Prüfung von Äther-Benzol- und Chloroformextrakten des gemahlenen Seefelder Schiefers, dem sogen. Dirschenit. Da die eingehende Darstellung des chemischen Verfahrens einer Archivveröffentlichung vorbehalten werden soll, begnügen wir uns im Rahmen dieser Betrachtung mit der Wiedergabe unserer wichtigsten Ergebnisse.

Die Fraktionsausbeute, die sich bei der Extraktion des rohen Gesteinpulvers ergab, war relativ gering. Biologisch verrieten jedoch die nach dem Verfahren der Hormonanreicherung gewonnenen Substanzgemische schon eine deutliche Aktivität, die in prooestrusähnlichen Reaktionen der Versuchstiere zum Ausdruck kam.

Die Ergebnisse wurden noch deutlicher, wenn man von den Rohprodukten ausging, die bei der Aufschließung des Dirschnitpulvers entstehen. Diese Aufschließung erfolgt durch trockene Destilation und führt zu einem hochschwefelhaltigen Rohöl, das die eigentliche Bitumenfraktion des Ölschiefers darstellt.

Bei der Verarbeitung dieses Schwelungsproduktes nach unserem Routineverfahren, kamen wir zu Stoffen von eindeutigen oestrogenen Eigenschaften. Die biologische Wirksamkeit zeigte sich in fast allen Variationen der Versuchsanordnung. Der positive Allen-Doisy-Test wurde nach subkutaner und perkutaner Applikation in 72 bis 100 Stunden erreicht. Die Reaktionen blieben vielfach im kleinscholligen Prooestrus stehen, ließen aber auch gelegentlich reifere Oestrusphasen erkennen. Die perkutane Verabreichung erfolgte so, daß der Schwanz kastrierter Rattenweibchen mit den zu prüfenden Lösungen eingerieben und durch eine Glashülle vor dem Ablecken geschützt wurde.

Bei der vaginalen Applikation, die durch wiederholte Einführung geringer Substanzmengen unter vorsichtigem Kollodiumverschluß der Vagina erfolgte, wurde durch feingewebliche Untersuchung der Uterushörner eine auffallende Hyperämie des ganzen Genitaltraktus festgestellt. An der vaginalen Schleimhaut, dem Orte der Applikation, zeigten sich tiefgreifende Epithelablösungen, die die Diagnose einer eigentlichen Brunstwirkung völlig unmöglich machten. Es muß die sorgfältige histologische Untersuchung noch entscheiden, ob es sich bei diesen Befunden um lokale Entzündungsreaktionen handelt oder ob spezifische hormonale Reize im Spiele sind, die zu einer überstürztten Proliferation tiefer liegenden Schleimhautschichten führt. Nachdem für uns feststand, daß in den gewonnenen Ichthyolchargen die oestrogenen Stoffe in erstmalig angereicherter Form vorlagen, haben wir nicht gezögert, uns diesen Fortschritt für die klinische Therapie nutzbar zu machen.

Die bisherigen von H. Hosemann in unserer Klinik erzielten Heilerfolge, vor allem bei der Behandlung des konstitutionellen Vaginalfluors sind außerordentlich befriedigend. Es werden die klinischen Beobachtungen und Ergebnisse von dem genannten Untersucher zur gegebenen Zeit im Fachschrifttum veröffentlicht werden.

Literaturverzeichnis.

Aschheim u. Hohlweg: „Über das Vorkommen oestrogener Wirkstoffe im Bitumen." Dt. Med. Woch. I, 12, 1933.

Burrows, Dodds u. Kennaway: „Wirkung auf die Maus bei dauernder Behandlung mit Oestrin." Nature, 801, 1933.

Criegee: „Vergleichende Untersuchungen über den Gehalt an oestrogenen Wirkstoffen in verschiedenen Mooren und im Eifelfango." 1935.

Gierhake u. Wehefritz: „Chemische und balneologische Untersuchungen über das Vorkommen oestrogener Wirkstoffe in deutschen Bademooren." Dt. Med. Wo. 11, 1936.

Harpuder: „Die theoretischen Grundlagen der Balneotherapie." Dt. Med. Wo. 17/18, 1930.

Köhler: Münch. med. Wschr. 1933, 1763.

Much, Haim u. Schubert: „Über Brunstreaktion mit Auszügen von Holunder-, Linden- und Nesselblüten." Mü. Med. Wo. 1992, 1931.

Sakanouje: „Experimentelle Untersuchungen über die perkutane Resorption des Ovarialfollikelhormons." (1939).

Wernicke: „Beitrag zum Mechanismus der „Ichthyol"-Wirkung." (1938).

Wehefritz u. Gierhake: „Über das Pyrmonter Moor." Arch. f. Gyn. 1933.

Zörkendörfer: „Die typischen Eigenschaften der Peloide und deren Bedeutung für die Badewirkungen." 1938.

Lebenslauf.

Ich, Erich Gierhake, wurde am 27. April 1899 als Sohn des Steinbruchbesitzers Ludwig Gierhake und seiner Frau Johanne geb. Ballweg in Brackwede i. W. geboren. Nach 4 jährigem Besuch der Grundschule wurde meine Ausbildung auf der Städtischen Oberrealschule zu Bielefeld fortgesetzt. An dieser Anstalt legte ich, nachdem ich von 1916—1919 im Heeresdienst stand, die Reifeprüfung ab. Das Universitätsstudium (Chemie, Biologie) nahm ich im W. S. 1921/22 in Münster auf und setzte es im S. S. 1923 in Göttingen fort. Nach Ableistung der anorganischen und organischen Übungen legte ich 1925 das Chemische Verbandsexamen ab. Unter Fortsetzung des jetzt biologisch und medizinisch orientierten Studiums wurde ich unplanmäßiger wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Frauenklinik in Göttingen. Hier entstanden auf dem Arbeitsgebiet der Hormon- und Vitaminchemie eine Reihe eigener wissenschaftlicher Veröffentlichungen. Ab 1934 war ich in verschiedenen ernährungswissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften des Reichsforschungsdienstes als Mitarbeiter tätig. 1935 bestand ich in Göttingen die ärztliche Vorprüfung. Am 5. 9. 1939 erhielt ich auf Grund der im S. S. 1939 abgelegten ärztlichen Prüfung die Bestallung als Arzt. Seit Kriegsausbruch (28. 8. 1939) stehe ich im Heeresdienst und befinde mich z. Zt. als Assistenzarzt bei einem Truppenteil in Frankreich.